



TITLE:

## 第15回 近畿脳腫瘍研究会

AUTHOR(S):

---

CITATION:

第15回 近畿脳腫瘍研究会. 日本外科宝函 1982, 51(4): 649-668

ISSUE DATE:

1982-07-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/208955>

RIGHT:

## 第15回 近畿脳腫瘍研究会

日 時 昭和57年3月6日(土) 14時~17時50分

会 場 島津製作所大阪支店ホール

世話人代表 大阪厚生年金病院脳神経外科 尾藤昭二

### 1) 正常圧水頭症様症状にて発症した第4脳室内クモ膜のう腫の1例

神戸大学 脳神経外科

頃木 和良, 藤原 潔

玉木 紀彦, 松本 悟

我々は、正常圧水頭症様症状にて発症した第4脳室内のクモ膜のう腫の1例を経験した。病例は67才女性で、入院約1年半前より歩行障害が徐々に出現し、4カ月前より尿失禁が出現した。入院時、精神的に鈍て痴呆が認められた。歩行は痙性かつ失調性で両下肢に深部反射の亢進と病的反射を認めた。頭部CTにて全脳室が拡大しており、腰椎穿刺による髄液圧は90 mm H<sub>2</sub>Oであったため正常圧水頭症と診断しV-P shunt術を施行した。術後のCTにて側脳室および第3脳室は縮少していたが第4脳室の大きさに変化はみられなかった。Mnetrizamide 脳室造影により造影剤の第4脳室内への流入は認められなかった。第4脳室内の、う腫と診断しその摘出術を施行した。第4脳室は半透明の壁をもつう腫により占められていた。組織学的にはう腫壁は1層~数層のクモ膜組織により形成されておりクモ膜のう腫と診断された。

### 2) 巨人症をきたした下垂体腺腫の1例

大阪市立大学 脳神経外科

箕倉 清宏, 白馬 明

山本 茂, 得能 永夫

沈 炳輝, 赤野 義則

鈴木 俊久, 西村 周郎

21歳男性。15歳頃より身長、体重の増加が著明となり1年後には身長176.7 cm, 体重70 kgで、1年間にそれぞれ10 cm, 9 kgの増加を見た。この頃より巨人症様顔貌、四肢末端肥大、音声の低音化も出現した。昭和56年10月14日初診時には身長195 cm, 体重101.8

kg, 上記所見に加えて巨舌、手掌足底の肥厚も認められた。家族歴には特記すべきものはない。内分泌学的にはHGH 33.5 ng/dl, プロラクチン90 ng/mlの高値を認めた。下垂体腺腫の診断の下、昭和56年12月11日 transsphenoidal approachにて腫瘍の全摘出を施行した。術後、体重は減少し顔貌異常、四肢末端肥大、手掌足底の肥厚の改善を認め、HGH 0.4 ng/ml, プロラクチン11 ng/mlと正常範囲に復した。

〔考察〕下垂体性巨人症は、19世紀末頃より Acromegaly 例とともに、報告がみられる様になり、1927年にはCushingが好酸性細胞腫の存在によってこれらの疾患が発症することや、adenomaの発生が骨端線閉鎖後に多いことより本症がAcromegaly例よりも稀であることなどを指摘した。米国においては、1969年までに報告された症例は200例に満たず、我が国では、厚生省下垂体障害調査研究班の報告では、昭和40年から10年間の下垂体障害患者917例中巨人症は16例と極めて少なく、稀な疾患と言える。本症例では、プロラクチンの過剰産生も伴っていたが、これまでの報告ではAcromegalyの患者の1/3に同様の所見が認められたということである。これに関しては、Acromegalyの患者の腫瘍細胞内に成長ホルモン、プロラクチンの両ホルモンを同定したというZimmermannらの報告もあり、本例においてもこの両ホルモンが、同一細胞内で、過剰産生されたという可能性が考えられたが、プロラクチン分泌抑制機序の障害の結果である可能性も否定できない。

### 3) 脳内出血を繰返した悪性絨毛上皮腫

滋賀医科大学 脳神経外科

岡本 和夫, 木戸岡 実

松田 昌之, 半田 譲二

悪性絨毛上皮腫の脳転移例はしばしば出血を起こし、脳内血腫あるいはくも膜下出血として発症する。脳内

出血を繰返し、化学療法と放射線治療により寛解した例を経験したので報告し、若干の文献的考察を加えた。

症例は20才の女性で、後頭部痛、嘔吐を訴え某院受診、右大の瞳孔不同とCT上、脳内血腫を指摘され入院となった。過去に2回人工妊娠中絶をしており、入院の約2カ月前満期正常分娩にて女兒を出産した。入院時神経学的には昏迷状態、左同名性半盲、右大の瞳孔不同を認めた。CTでは右頭頂後頭野に皮質下出血を認め、直ちに血腫除去術を施行した。組織学的にはTrophoblastを認め、絨毛上皮腫の脳転移と診断された。脳血管撮影では右角回動脈の末梢に動脈相から中間相にかけ、腫瘍陰影及び造影剤の貯留像を認めた。尿中HCG値は8000単位で、術後MTX一日量20mg、及びACTD一日量0.5mgを4日間1クールとして計3クール施行し、尿中HCG値は20単位以下に減少し退院した。その後、後頭部痛、視力障害を訴え2度入院を繰返した。CT上左後頭側頭野に皮質下出血を認めた。その都度MTXの投与を行ったが、最終的に全脳に3100 radsの照射を加え、寛解導入に成功した。

絨毛上皮腫の脳転移による脳内血腫形成の機序は、Trophoblastが腫瘍栓子として血行性に末梢脳血管に運ばれ、血管閉塞をきたした結果、脆弱血管から脳実質へ出血するといわれている。妊娠可能年令の女性が、急性出血性脳血管障害をきたした場合、絨毛上皮腫の脳転移を鑑別診断の一つと考え、尿中HCGの測定を必要とする。治療に関し従来より、MTX、ACTD、Cytosonの3種療法が有効とされ、これに全脳照射2000及至4000 radsを加えて、70%に寛解導入に成功したという報告がある。尿中及び髄液中HCGレベルは治療効果とよく並行する。

#### 4) 硬膜外 Large Epidermoid Cyst の1例

神戸共済会病院 脳神経外科

滝本 昇, 加藤 英俊

大阪大学 脳神経外科

永谷 雅昭, 生塩 之敬

頭蓋内 epidermoid は全脳腫瘍中約1%以下で稀なものであり、そのほとんどは、正中線近くの intradural space より発生し、extradural space より発生するものは、20%以下にすぎない。

我々は中頭蓋窩硬膜外腔に発育した、large epidermoid cyst の1例を経験したので報告する。症例は50

才女性、右後頭部痛、立ちくらみ発作を主訴として来院した。神経学的な異常所見は両側眼底に中等度のうっ血乳頭のみが認められた。右側頭骨内面に腫瘍の圧迫による骨の菲薄化、又CT scanではこの部に接して右中頭蓋窩を占拠し後頭蓋窩に及ぶ7×5×5 cm C.E.によりring状のenhancementを示すlow density tumor (CT値25)を認め、脳室系の偏位も著明であった。腫瘍は光沢のある薄いcapsuleを有するcystic tumorで、右中頭蓋窩硬膜外腔を占拠し、さらに錐体骨縁をこえ後頭蓋窩へ伸展していた。cyst液は黄褐色やや粘稠でコレステリン結晶を含んでいた。硬膜、小脳テントよりcapsuleを剥離し全摘出を施行した。

capsuleの病理組織所見は、硝子変性に陥り肥厚した基底膜の上に一層ないしは三層の扁平上皮が存在するepidermoidの所見であった。術後経過は良好で主訴も消失し、術後4週目のCTではmass effectもほぼ消失した。

#### 5) 我々の経験した7例の頭蓋骨腫瘍の検討

大阪医科大学 脳神経外科

山田 恭造, 太田 富雄

宇坂 邦彦, 北村 純司

尾崎 高志, 吉川 幸弘

志熊 道夫, 山本 正人

佃 正, 酒谷 薫

竹内 栄一, 森 得祐

当教室において昭和51年1月より57年3月まで過去6年間に図1のごとく7例の頭蓋骨腫瘍を経験したので若干の文献的考察を加えて報告した。Case 1; 頭蓋単純写で左側頭部の境界鮮明な不整形の透亮像を示し、CT scanで板間層より内板、外板に及ぶ骨欠損を示した。組織像では肉芽組織と思われる細胞浸潤とその部分への好酸球への著明な浸潤とが見られた。Case 3; 頭蓋単純写で左側頭部に周囲に骨硬化を伴う骨溶解性変化を示し、組織所見では偏在性の類円形の核を持つ原形質に富む骨髄腫細胞の浸潤があった。Case 4; 頭蓋単純写で左前頭部に辺縁鮮明な円形の骨欠損を、また断層撮影では外板、板間層の破壊を認めた。CT scanで、外板、板間層の欠損と反応性変化と思える内板の骨硬化像を示した。これらの所見はTraverasらが述べるosteoporosis circumscriptaに一致するものであり、本症例をPegat病の初期像と診断した。組織

7 cases of skull bone tumor in our clinic (From 1976. 1. to 1982. 2.)

No.	Case	Age/Sex	Site	Size (cm) on plain skull film	Histology
1	T. A.	11/M	Lt.-Temp.	2×1	Eosinophilic granuloma
2	T. S.	13/M	Lt.-Front.	1×1	// //
3	T. K.	77/F	Lt.-Temp.	3×5	Multiple myeloma
4	E. M.	38/F	Lt.-Front.	2×2	Paget's disease
5	M. V.	30/M	Lt.-Front.	4×4	Endothelioma
6	N. O.	70/F	Rt.-Occipt.	3×3	Metastatic sweat gland carcinoma
7	F. N.	59/F	Rt.-Pariet.	5×2	Metastatic adenocarcinoma

所見では骨梁周辺に無数の破骨細胞がみられ、骨髓は線維化を示し Rutishauser の述べる静脈洞の増加もあった。Case 5; 約1ヶ月の経過で急速に成長した腫瘍で、頭蓋単純写で、辺縁不鮮明な不整形の骨欠損を認めた。CT scan では骨膜下、硬膜外への浸潤と骨全層の破壊がみられた。組織像は強い異型性を示す核を持った細胞が血管腔をとりまき、Reticulin 染色により腫瘍細胞が血管内皮由来のものである事が認められた。この case は滋賀医大上条先生の御指導により診断を得た。Case 6; 頭蓋単純写で頭頂部に辺縁不整の骨欠損を認め CT scan では骨全層の pepper salt 様骨溶解性変化を示した。原発巣は不明であるが、組織的には典型的な腺腔構造を示した。まとめ; (1)これら頭蓋骨腫瘍の診断には病巣の局在や範囲だけでなく、発生日位の確認と骨変化の把握とが重要である。(2)それには頭蓋単純写が最も有用と思われるが、断層撮影、立体撮影、CT scan の使用により診断率はより向上すると思われた。

(当時11歳)右上下肢の運動障害で発症。某大学病院で CT 上左視床部に限局した高吸収域が認められ、視床部神経膠腫の診断のもとに放射線深部治療を受けた。その後尿崩症を併発したほかは順調に経過していたが、昭和56年8月19日(当時15歳)急に頭痛、嘔吐と意識障害をきたし、本院へ緊急入院した。入院時神経学的所見として右痙攣性片麻痺、右半身知覚鈍麻、右同名半盲と尿崩症が認められた。CT 上左大脳半球内に3箇の腫瘍像が認められ、それぞれ造影剤による増強効果は著明であった。第1腫瘍は左視床部近傍、第2腫瘍は左尾状核頭部の上方、第3腫瘍は頭頂葉内側にあり、第1腫瘍の周辺にはもう腫部分もみられた。前後3回にわたる開頭術で3箇の腫瘍を摘出した。病理診断は悪性奇形腫 (teratoma with choriocarcinoma and germinoma) であった。

以上 CT 上興味ある所見を呈し、組織像が多様で、手術により腫瘍の摘出が可能であった悪性奇形腫の1例を報告し、文献的考察を加えた。

## 6) CT 上興味ある所見を呈した左大脳半球深部悪性奇形腫の1例

神戸市立中央市民病院 脳神経外科  
山本 豊城, 伴 貞彦  
尾形 誠宏

症例は昭和40年10月14日生れの男子。昭和52年1月

## 7) Extracalvarial meningioma の1例

関西医科大学 脳神経外科  
三木 一仁, 河本 圭司  
栗本 匡久, 河村 悌夫  
松村 浩  
同 中検病理 泉 春暁

症例は32才の女性、10年前より前頭部正中付近の小

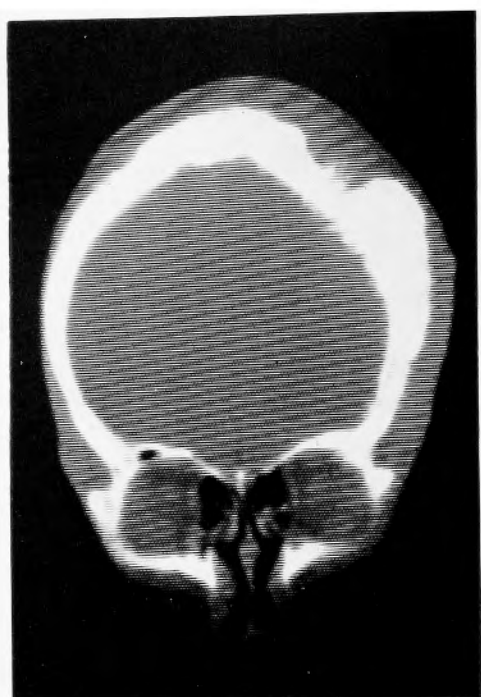


Fig. 1.

腫瘍に気付いたが放置，入院3年前よりこの腫瘍の急激な増大があり，入院時には両側前頭頭皮下に左冠状縫合部を中心とする20～25cmの硬い腫瘍を形成していた。この中央部は弾力性のある軟かい組織が占め，頭蓋断層撮影，CTにおいてこの部は陥凹，周囲にはspiculaを伴う著明な骨肥厚を認めた(Fig. 1)。脳血管写上，頭皮下動脈，硬膜動脈の拡張は認めるが，腫瘍陰影は認めない(Fig. 2)。生検にて骨膜下の弾性軟の腫瘍と肥厚した骨の一部を採取，光顕及び電顕にてmeningothelial meningiomaの診断を得たが(Fig. 3)，臨床



Fig. 2.

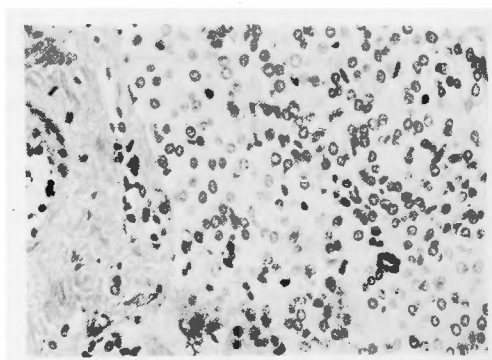


Fig. 3.

的に頭蓋内への影響を認めぬ為， $Co^{60}$ 照射，ACNU，OK 432による集学的療法は施行し，1年経過したが，腫瘍の増大は認めていない。

〔考察〕本症例においては頭蓋内の組織学的検索を行っておらず，厳密な意味で primary extracalvarial meningiomaと断定する事はできない。しかし，X線学的検索では少なくとも硬膜下の globular mass の存在が否定でき，Siegel ら<sup>2)</sup>の extracalvarial meningioma の第2群，Azar-kia ら<sup>1)</sup>の intraosseous meningioma に相当すると考えられる。これらの ectopic meningioma は骨縫合部と関連する部位に好発する事から，胎生期，或いは出産時に髄膜が縫合間に trap され，後に腫瘍性増殖を来したものと推察されている。しかしながら，本症例も含めて，頭蓋内の microscopic な meningioma が頭蓋外進展を来した可能性も否定できない<sup>3)</sup>。本症例では腫瘍への栄養動脈である外頸動脈を利用して ACNU を投与し，しかも腫瘍が頭蓋外に存在していた事から  $Co^{60}$  照射も有効であり，更に免疫療法を加える事により1年後，腫瘍の増大傾向なく治療効果があったと考えられる。

## 文 献

- 1) Azar-kia B, et al: Intrasseous meningioma. *Neuroradiology*, **6**: 246-253, 1974.
- 2) Siegel GJ, et al: Extracalvarial meningioma. *J. Neurosurg.*, **25**: 83-86, 1966.
- 3) 和賀志郎，他：頭蓋外髄膜腫 Extracalvarial meningioma. *脳神経* **22**: 153-157, 1970.

## 8) 興味ある組織学的所見を呈した髄膜腫の2例

天理よろず相談所病院 脳神経外科  
鍋島 祥男，牧田 泰正

元持 雅男, 板垣 徹也  
鄭 台 頊, 樺 篤

髄膜腫は脳腫瘍の中では比較的多彩な組織所見を示すことでよく知られている。今回著者らは広範囲に酸性粘液多糖類の沈着を認めた1例と腫瘍内に Cyst が認められた1例の興味ある症例を経験し組織学的に検討する機会を得たので報告した。

症例1は38才の男性で1過性脳虚血発作様症状にて発症しCTでは大脳鎌をはさんで両側頭頂葉内に伸展する腫瘍を認めた。腫瘍は両側共に胡桃大で表面は平滑不正形で剖面は粘液様光沢を呈していた。肉眼的には cyst は認められなかった。

HE 染色では紡すい形の細長い突起をもつ細胞が淡赤色に染まる基質の中に散在していた。周辺部に whole 形成を思わせる配列を示す部分がみられ粘液様変化を来した髄膜腫と診断した。組織化学的な検索では基質は PAS 陰性で alcian blue で染色され To-ruidin blue で metachromasia が認められ酸性粘液多糖類であると考えられた。さらに chondroitinase 等を用いた消化試験より chondroitin 硫酸 AC が主であると考えられた。

電顕所見では細胞間に細状構造がみられ、直径 200 Å 前後の顆粒が附着しており軟骨基質とよく似た所見を呈した。

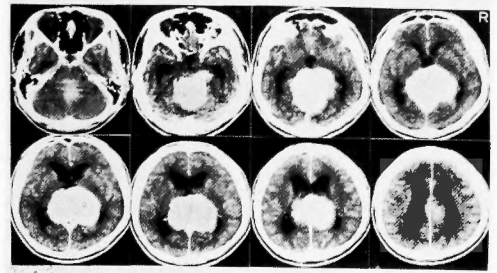
症例2は36才の女性の右前頭部蓋円蓋部より発生した腫瘍で HE 所見では transitional type の髄膜腫であったが macro および micro cyst を形成していた macro cyst 周辺の電顕所見では数多くの細長い突起をもった細胞が複雑にからまり合っており cistern 或いは vacuole を形成していたが cistern 内には症例1にみられた様な網状構造はみられなかった。

## 9) 全摘出に成功した巨大 Falco-tentorial Meningioma の1例

大阪医科大学 脳神経外科

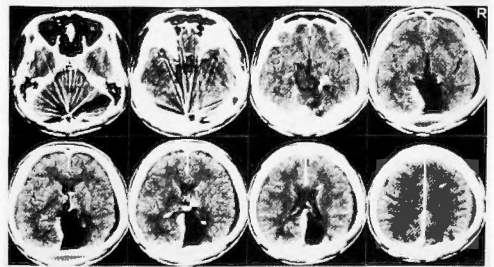
尾崎 高志, 太田 富雄  
芋坂 邦彦, 北村 純司  
吉川 幸弘, 大村 武久  
岩田 隆, 佃 亘  
山田 恭造, 酒谷 薫  
森 得祐, 竹内 栄一

症例は、33歳の男性で、耳鳴及びふらつき主訴として入院した。神経学的には、両側うっ血乳頭、両側瞳



初 診 時 (56.2.21) CE (+)

孔軽度散大、左軽度片麻痺及び左小脳症状を認めた。CT scan にて第Ⅲ脳室部から第Ⅳ脳室部にかけて、巨大な腫瘍を認めた。plain CT で均質な高吸収像を呈し enhancement CT で著明に均一増強された。右 CAG では tentorial artery 及び前脈絡叢動脈が造影され、後大脳動脈からも栄養血管を認めた。静脈相では弧状に挙上された内大脳静脈と great vein of Galen を認め、直静脈は後方に押されて立上っていた。左 VAG では、両側後大脳動脈はそれぞれ外側に偏位して拡がり、栄養血管を認めた。上小脳動脈は太くなり末梢は伸展していた。視床穿通動脈は伸展され、後脈絡叢動脈は前方に伸展偏位し立上っていた。後下小脳動脈は前方下に下降していた。静脈相では、9×7.5×6 cm の腫瘍陰影を認めた。髄膜腫と診断し、手術は2回に分け施行した。第1回開頭術は、Sitting position で Horsley-Poppen の Transtentorial approach と、Krause-Stein の infratentorial supracerebellar approach にて腫瘍の後頭蓋窩部分と頭側部を摘出した。組織学的には psammomatous meningioma であった。術後 4000 rad の <sup>60</sup>Co-irradiation を行ない腫瘍の縮小をはかったが、不変であった。8ヵ月後第2回開頭術を施行した。Yag Laser 及び超音波外科用吸引装置 (CUSA) を導入し、



全摘出術後 (57.1.21) CE (+)

Supratentorial に、右後頭葉切除を行って approach し全摘出した。術後左同名性半盲、面側瞳孔軽度散大及び Parinaud 徴候を残したが、耳鳴、ふらつき、左軽度片麻痺及び小脳症状は消失した。

文献及び我々の例から、Falco-tentorial Meningioma には2つの type が考えられる。内大脳静脈と great vein of Galen が挙上される場合と下降する場合で、それぞれ tentorium 側から発生する腫瘍と、falx 側から生じる腫瘍である。従って great vein of Galen を避けるという意味から、手術の approach をテント上にするか、テント下からにするかが分かれるものとする。

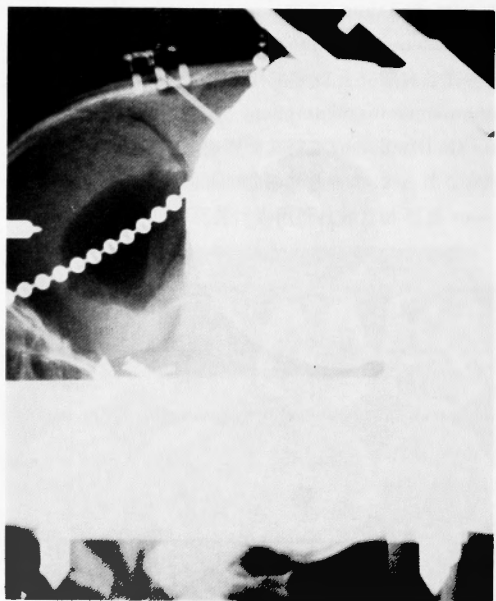
## 10) 定位脳手術による深部脳腫瘍生検の試み

京都市立病院 脳神経外科

寺浦 哲昭, 弓取 克弘

岡本新一郎

患者は44才の男子。6年前多発性脳動脈瘤破裂、右脳内血腫を来し、手術を受ける。左半身麻痺を残して、リハビリテーション中昭和56年9月より漸次進行性の構語障害、知能低下を来した。CT 上右側脳室体部側方の尾状核尾部及び左右核に、造影剤で増強される高吸収陰影を認める。56年12月4日、局所麻痺にて、定位脳手術による脳生検を行った。器械は三菱定位脳手術装置2型を使用した。Bregma の2cm 右方にて



穿頭し、先ず脳室二重造影を行って、Film 上に CT より計測した腫瘍位置を作図し、これに合わせて同じ穿頭部位より定位脳手術針を刺入し、第2回の刺入で目標点に達した。定位手術針を抜いた後、肝生検針を同距離刺入して生検を行い、組織片採取後、再び電気凝固針を刺入し 70℃ 10分間の凝固を行って術後出血の防止を行った。

術後 38.5℃ の発熱があったが、これは脳室造影によるものと思われ、他に生検による合併症はみられない。組織所見は gliosis であったが、これは抗癌剤使用により腫瘍組織が変化した為かも知れない。

定位脳手術による脳生検の死亡率は文献上約3%であるが、術後凝固を加える事により更に安全性が増すものと思われる。

## 11) 脳腫瘍に対する温熱療法〔第1報〕

京都大学 脳神経外科

魏 秀復, 山下 純宏

半田 肇

京都大学 放射線科

平岡 真寛, 阿部 光幸

腫瘍に対する温熱効果は、19世紀には知られていた。近年電気物理学的進歩により生体の加温と、その正確な温度測定が可能になった。我々はサーモヒーターと、2450 MHz 超短波を用いて犬脳白質組織における、熱伝導、heperthermia, cooling 効果について報告する。

サーモヒーターを使った熱伝導のみによる hyperthermia では、ヒーターを 100℃ にしても 0.5cm 離れた組織温は 40℃ に満たない。脳組織の様な豊富な

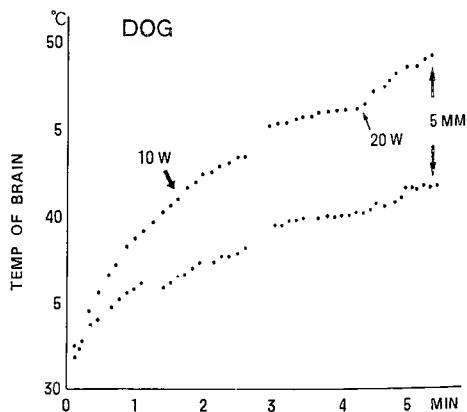


Fig. 1.

CBF MEASUREMENT  $H_2$  CLEARANCE METHOD

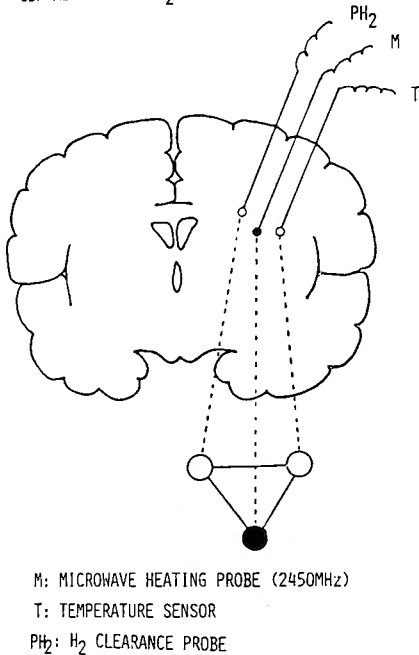


Fig. 2.

血流を有する臓器では熱伝導による hyperthermia は不可能である。血流による熱の放散が著明であるためで cooling 効果という。

2450 MHz 超短波を同様に脳白質内で発信させると出力増大とともに 0.5 cm 離れた組織温は hyperthermia による直接的 heat cell killing のため壊死になるに充分な温度まで上昇させる事が可能である。血流による cooling 効果以上に超短波エネルギーが組織に吸収されたためである (Fig. 1)。

次に hyperthermia による脳血流の変化を調べるために水素ガスクリアランス法を用いて、温度変化によ

る血流を測定した。48℃ では control の約2.2倍の血流増加を認めた。(Fig. 2, Table 1)

犬脳白質の hyperthermia による組織温度変化、血流の増加を調べた結果脳組織は非常に加熱しにくく、この事が却って hyperthermia から正常組織の防御に働くものと考ええる。

今後、更に hyperthermia に際しての脳内での温度分布を詳しく検討し、腫瘍細胞の温度感受性についても colony formation を用いて研究する予定である。

## 12) 悪性脳腫瘍に対するインターフェロンの局所投与について

京都府立医科大学 脳神経外科

中川 善雄, 上田 聖

鈴木 憲三, 平川 公義

京都府立医科大学 微生物

岸田綱太郎, 今西 二郎

われわれは、すでに悪性脳腫瘍に対するヒト白血球インターフェロン (Hu-IFN  $\alpha$ ) による治療の可能性について報告してきた。今回は、再発悪性脳腫瘍に対する Hu-IFN  $\alpha$  の局所投与について報告する。投与は、手術、放射線治療終了後、CT スキャン、臨床症状にて再発が確認された症例に行い、Ommaya reservoir を再手術時に設備し、1回100万単位投与を原則とした。症例数は10例で、内訳は Glioblastoma 7例、Medulloblastoma 1例、Ependymoma 1例、Pontine Glioma 1例、男女比は6:4、年齢は5才から57才にわたっている。Ommaya reservoir より直接腫瘍近傍へ投与したもの7例、shunt valve より脳室内へ投与したもの2例、腰椎穿刺にて投与したもの1例で、うち3例は Hu-IFN  $\alpha$  の全身投与との併用である。5例には chemotherapy を併用した。投与に際しては、発熱を10例中5例に、髄膜炎の合併を10例中3例に認めたが、他に副作用はなく、全身投与症例と大差なく、投与の継続は可能であった。投与量は450万~2900万単位、平均1490万単位、使用期間は平均2.7か月であった。CT 上の腫瘍体積は、連日100万単位投与を行った2例で縮小を認めたが、他の例では縮小を認めなかった。Natural Killer (NK) 活性は IFN により増強されると言われているが、局所投与によっても全身投与と同様の NK 活性の増強を認めた。また、IFN には直接の細胞増殖抑制作用のあることも知られており、局所投与により腫瘍局所の IFN 濃度を高めることは、

Table 1. Relationship between Temperature and CBF in DOG white matter

temp. °C	ml/min/100 g
35.1	13.60
37.1	14.20
40.0	18.20
42.0	21.30
44.0	23.30
46.0	23.30
48.0	30.10



直接の細胞増殖抑制作用を期待できる。局所濃度は100~1000単位あれば、十分に細胞増殖を抑制すると言われており、連日100万単位投与は、この直接作用およびNK活性の増強を介する全身的作用の面からも、IFN全身投与より優れていると考えている。髄膜炎の合併に注意すれば、IFNの継続投与は十分可能であり、症例を重ねて今後の検討が必要と思われる。

13) 悪性脳腫瘍におけるUFTの効果  
一ヒト脳腫瘍における腫瘍内5-FU濃度について

神戸大学 脳神経外科  
野垣 秀和, 峠本 勝司  
玉木 紀彦, 松本 悟

前回の本研究会において、移植 rat glioma モデルを用い、UFT (FT-207 に uracil をモル比1:4で混合した制癌剤)投与後、腫瘍内5-FU濃度が、正常脳組織・

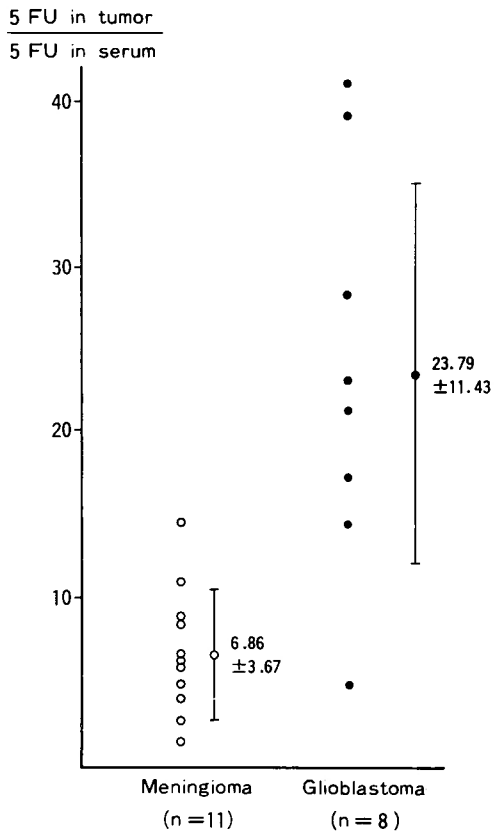


Fig. 1.

Relationship of 5-FU and Uracil in Malignant Brain Tumors

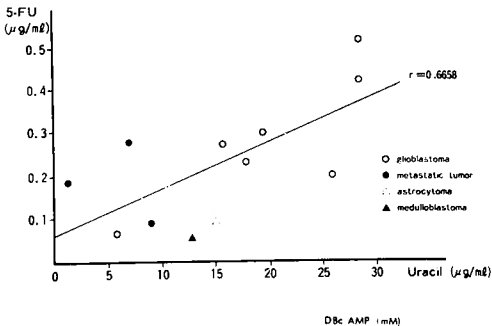


Fig. 2.

血清と比較して、特異的に上昇することを報告した。今回はヒト脳腫瘍17症例（神経膠腫5、髄芽腫1、転移性脳腫瘍2、髄膜腫7、聴神経腫1、下垂体腺腫1）において、術前300mg UFTを経口投与、術中採取した腫瘍塊・cyst液、計30検体のFT-207、5-FU、uracil濃度を測定し、血清との値と比較・検討した。〈結果〉①血清FT-207濃度は投与1時間後にpeakを示し、以後減衰傾向にあった。②血清5-FU濃度は、投与後7時間目まではほぼ一定濃度(0.004~0.015 $\mu$ g/ml)に維持される傾向にあった。このことはFT-207が徐々に5-FUに転換されることを反映しており、FT-207の副作用が少ない理由と考えられた。③meningioma 11検体では腫瘍内5-FU濃度は血清に比して $6.86 \pm 3.67$ 倍(10倍以上2/11, 最高値14.7倍)を示したのに対しglioblastoma 8検体では $23.79 \pm 11.43$  (10倍以上7/8, 20倍以上5/8, 最高値56.75倍と高値を示した (Fig. 1)). ④腫瘍内5-FU濃度とuracil量とを検討すると、良性脳腫瘍では両者の間に相関がみられなかった(全例腫瘍内uracil濃度は15 $\mu$ g/ml以下)。一方悪性脳腫瘍

Concentration of 5-FU in Cystic Brain Tumors

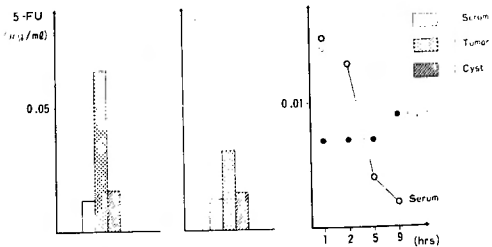


Fig. 3.

では  $\gamma = 0.67$  の比較的密な相関が得られた。この傾向は腫瘍内 uracil 量が  $15 \mu\text{g/ml}$  以上になるとよりはっきりした (Fig. 2)。このことは uracil の 5-FU 分解作用が一定以上の uracil 量に比例しており、同時に UFT 投与時における腫瘍内 5-FU 濃度の選択的上昇は、uracil pool が正常組織に比べて腫瘍に大であることと関連していると考えられた。⑤腫瘍内 cyst 液への 5-FU の active な移行は認められなかった (Fig. 3)。

〔結論〕 UFT なヒト脳腫瘍一特に充実性悪性脳腫瘍一で腫瘍内 5-FU 濃度を特異的に上昇させることが示され、従来使用されている FT-207 より優れた面を有する 5-FU の masked component と考えられた。

#### 14) 膠芽腫の腫瘍内照射後の組織学的変化と線量分布との関連

大阪府立成人病センター 脳神経外科  
中田 博幸, 新垣 安男  
本崎 孝彦, 神川喜代男  
同 放射線治療科  
原田 貢士, 井上 俊彦

悪性脳腫瘍に対し放射線治療が広く用いられているが、各々異なった照射線量に対する人間の腫瘍組織の急性期的変化に關した報告はほとんどみられない。神経膠芽腫再発例に対し腫瘍内照射を行なったが照射後 1 週間にて死亡した症例について、第 14 回研究会で報告したか、今回は腫瘍内照射による腫瘍の組織学的変化の詳細とその変化の線量分布との関連を中心として報告する。

照射方法についてはすでに報告したので、ここでは省略する。この照射により、線源中心より 1 cm はなれた腫瘍組織は 24000 rads, 2 cm はなれたところでは 6000 rads, また 3 cm はなれたところでは 3000 rads の線量をうけたことになる。この照射をおこなった脳を肉眼的に観察すると、照射用 applicator を挿入した脳表に血腫を認め、線源中心部は壊死をおこしており、



Fig. 1. photomicrograph of coagulation necrosis and tumor tissue

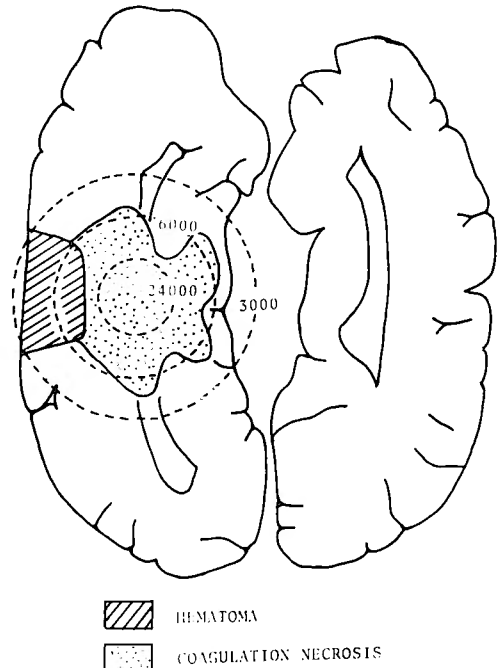


Fig. 2. relationship of dose distribution and histologic changes

#### Spectrum of Histologic Changes Postradiation

-24000 rads	coagulation necrosis large vessels remained
24000- 6000 rads	coagulation necrosis and tumor tissue capillary hemorrhages
6000- 3000 rads	partial coagulation necrosis
3000- rads	no remarkable change

その周囲に腫瘍組織が存在していた。これを光顕にて観察すると、24000 rads 以上の線量をうけた腫瘍組織はすべて凝固壊死像を示しており、わずかに比較的大きな血管のみが構造を残していた。次に 6000 rads から 24000 rads の線量をうけたところでは、同様に凝固壊死をおこしていたが一部に腫瘍組織が残存しており、その境界は明瞭であった。(図1) また凝固壊死を示す組織の一部において、capillary hemorrhage を認めた。3000 rads から 6000 rads の線量をうけた腫瘍組織では、一部においてのみ凝固壊死の所見を示していた。3000 rads 以下では放射線照射による形態的变化は認めなかった。

次に腫瘍に対する放射線の効果と線量分布との関係を検討するために、凝固壊死を効果の指標とし、線量分布と凝固壊死を示した組織の分布とをかきあわせ模式的に図に示した。(図2) 図に示したように同線量をうけた腫瘍組織においても、凝固壊死をおこす組織とおこさない組織があり、同線量を照射しても効果は一樣でないことを示唆していた。

## 15) 放射線増感剤 Misonidazole の局所投与の試み

京都大学 脳神経外科

大塚 信一, 魏 秀復

須田 金弥, 山下 純宏

武内 重二, 半田 肇

高知医科大学 脳神経外科 織田 祥史

京都大学 放射線科 小野 公二

Hypoxic cell radiosensitizer である Misonidazole は、in vitro, in vivo の実験で放射線増感効果が認められており、すでに臨床応用が行なわれているが、消化器症状、peripheral neuropathy などの副作用のため経口投与では腫瘍局所濃度を上昇させることが困難である。我々は、silicone rubber, silicone tube を使用し、Misonidazole の pellet を作製し局所投与について検討した。Silastic medical-grade elastomer に Misonidazole 1 g を混入した pellet から 37°C 生理食塩水中に、生理食塩水を毎日交換した場合、6~8 mg/day の放出が認められた。生理食塩水を1週間おきに交換した場合、4週目まで 15 mg/week の安定した放出が認められた。次に silicone tube 4 con ss No.4 に Misonidazole 0.5 g を封入した pellet からは、生理食塩水を3日おきに交換すると、約 0.35 mg/3 days の

安定した放出が30日目まで認められた。次に silicone tube Dow Corning A. No.10 に Misonidazole 2 g を封入した pellet からは、生理食塩水を1週間おきに交換した場合、4週目まで約 3 mg/week の安定な放出が認められ、生理食塩水を交換しなかった場合は1週目に約 3 mg、4週目には約 11 mg の放出が認められた。次にラットの皮下腫瘍に留置した Misonidazole 0.25 g を包含する pellet からは、4週目まで腫瘍 1 g 当たり約 20 mg の放出量が認められた。同時に測定した血清、肝、腎内には微量認められたのみであった。経口投与によって得られる血清濃度とただちに比較することはできないが、約1カ月に及び pellet から安定に放出されることが確認された。Misonidazole の副作用として neurotoxicity が問題であるが、マウスの頭蓋内、ラットの大槽内への Misonidazole 0.6 mg の1回注入では convulsion など毒性は認められなかった。今後、犬を使用し pellet を頭蓋内に留置し、毒性に関して検討する予定である。

## 16) 頭蓋内原発性 Embryonal Carcinoma の光顕、電顕所見と免疫組織化学的所見の検討

神戸大学 脳神経外科

白瀧 邦雄, 玉木 紀彦

松本 悟

我々は当教室にて病理学教室及び兵庫県立こども病院病理部の協力を得て、これまでに7例の頭蓋内原発性 embryonal carcinoma を集計した。これらの embryonal carcinoma は形態学的に endodermal sinus tumor (yolk sac carcinoma) が主体であるが、一部の例で多核巨細胞、異型細胞癌、germinoma 等の部分像を含んでいた。

これらの embryonal carcinoma において、AFP (alpha-fetoprotein), CEA (carcinoembryonic antigen), HCG (human chorionic gonadotropin), SP-1 (human pregnancy specific  $\beta$ -1 glycoprotein) 及び HPL (human placental lactogen) を、PAP 法による免疫組織化学的技法を用いて検出し、これらの embryonal carcinoma の病態について考察した。

症例は2~9才で、男児6例、女児1例である(Tab.1 参照)。第I群は比較的純粋な endodermal sinus tumor 像を呈するもので5例あるが、免疫組織化学的にはそ

**Table 1.** Grade of immunohistological evidence for AFP, CEA, HCG, SP-1 and HPL.

	Case (Age, Sex)	AFP	CEA	HCG	SP-1	HPL
I	K. K. (7 Y, M)	+++	—	—	—	—
	H. S. (2 Y, M)	+++	+	—	—	—
	T. N. (6 Y, M)	+++	++	—	—	—
II	T. N. (9 Y, M)	+	+	+	+	—
	Y. K. (8 Y, F)	+++	+++	+	+	+

+ ~ +++: presence of positively stained cells.  
— : no identifiable stained cells.

のうち3例を対象とした。第Ⅱ群は多核巨細胞、異型細胞癌, germinoma 等の部分像を含んだ、多彩な像の endodermal sinus tumor 2例である。Tab. 1 は5症例における、5腫瘍蛋白の検出程度をまとめたもので、AFPは全例に、CEAは4例に、HCG, SP-1及びHPLは第Ⅱ群のみに検出された。第Ⅱ群のY.K.例では電顕像も検討したが、従来の報告と同様、多彩な形態の腫瘍細胞と共に、細胞内外に無構造物質を認めた。後者はAFPやCEA等の腫瘍蛋白であると思われる。

第Ⅱ群における多彩な腫瘍部分像或いは腫瘍細胞の相互の関係については種々議論されているが、その中でCEAを産生する細胞が、AFPやHCGを産生する腫瘍細胞と形態学的に異なるのか、或いは同一なのか等について、更に研究を進めて行きたい。

## 17) Cyclic AMP, Cyclic GMP 及び TPA による神経膠芽腫細胞の形態学的変化

奈良県立医科大学 脳神経外科  
湯浅 隆史, 藤田 豊久  
谷掛 龍夫, 内海庄三郎  
奈良県立医科大学 第一病理  
日浅 義雄, 村田 吉郎

細胞内情報伝達物質である cAMP, cGMP 及び発癌の promoter である TPA の培養細胞への影響について検討し、若干の文献的考察を加えて報告する。ヒト glioblastoma 組織由来の長期継代培養株 GBN-1 を使用し、培地中の各薬剤と作用させた。24時間後、カルノフスキー固定、鉄ヘマトキシリン染色にて形態学的変化を検討し、2つ以上突起を持つ細胞の割合を求め突起形成率とした。更に、calf serum, theophylline の影響についても調べ、また薬剤は細胞内濃度をより上

昇させる OBcAMP 及び DBcGMP を使用した。

GBN-1 細胞は、10% calf serum 存在下での突起形成率は10%であるが、3% serum とすると形成率は30%に増加した。theophylline 1 mM 濃度を加えるとさらに増加し、それぞれ15%, 40%に上昇した。10% calf serum 及び3% calf serum に theophylline 1 mM 濃度を加えたものと加えないもの、すなわち4群にわけ、DBcAMP, OBcGMP 及び TPA の濃度変化による効果突起形成率で比較したものを、図1、図2上図に示す。さらに、10%及び3% calf serum の群につ

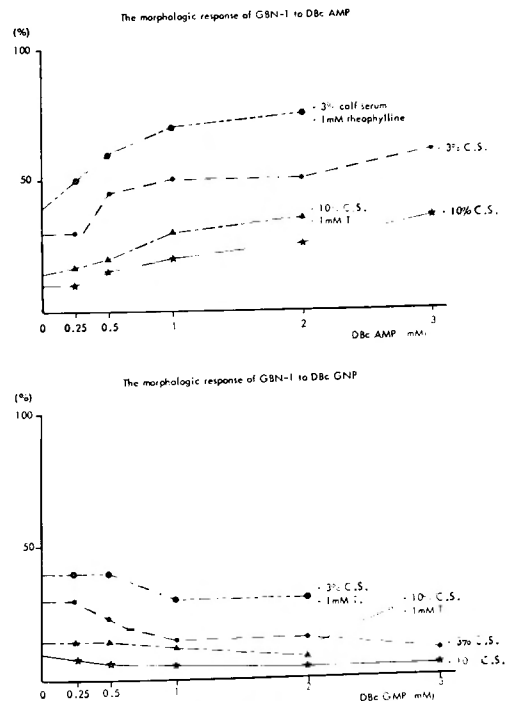


図1

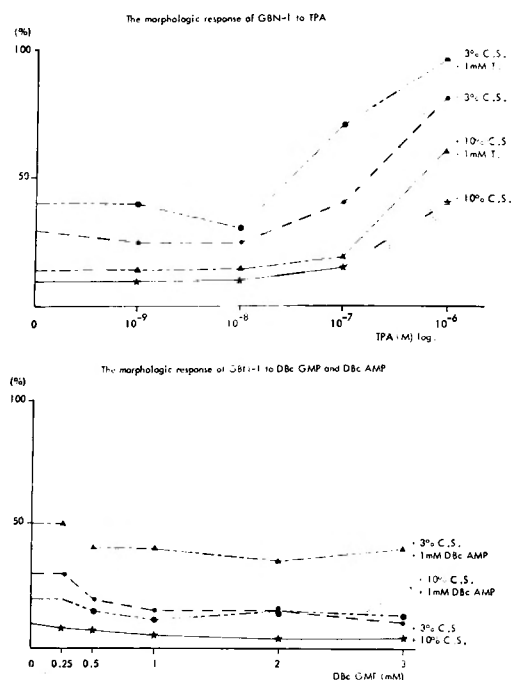


図 2

き各々の薬剤の同時投与の影響について調べた。即ち、DBcAMP 各濃度 + OBCAMP 1 mM 濃度、TPA 各濃

度 + OBCAMP 1 mM 濃度、TPA 各濃度 + OBCAMP 1 mM 濃度とした結果を、図 2 下図、図 3 に示す。結果として、calf serum は突起減少効果を持つこと、theophylline は cAMP の効果を主に増強すること、OBCAMP は突起増加作用、OBCAMP は突起減少作用を持つこと、TPA は  $10^{-8}$  M の低濃度では突起減少、 $10^{-6}$  M の高濃度では突起増加作用を持つこと、等が示された。さらに、TPA 効果が theophylline により増強され、cGMP との同時投与では低濃度での突起減少が、cAMP との併用では高濃度での突起増加が頭うちになることより、それぞれ cGMP、cAMP が 2nd messenger となっている可能性を示唆した。

## 18) ヒト Glioblastoma 由来の培養細胞における Giant Cell の出現について

奈良県立医科大学 脳神経外科

藤田 豊久, 湯浅 隆史

谷掛 龍夫, 内海庄三郎

奈良県立医科大学 第一病理

日浅 義雄, 村田 吉郎

Glioblastoma の組織培養において、giant cell が出現することは、しばしば経験するが、培養条件、in vitro

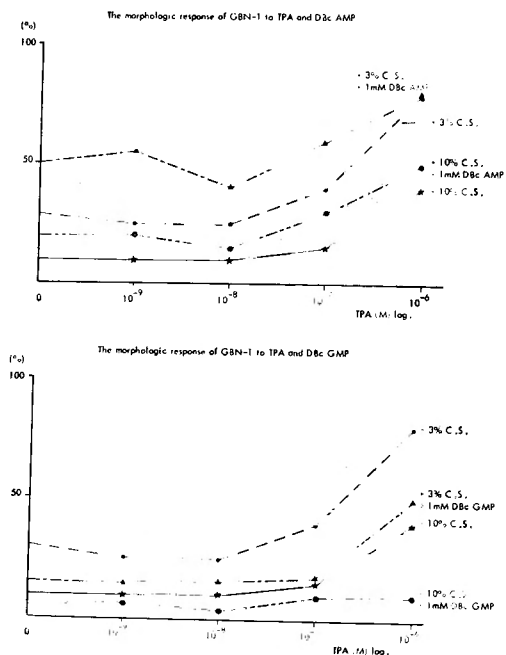


図 3

Cell Size Histogram of GBN- 6/1

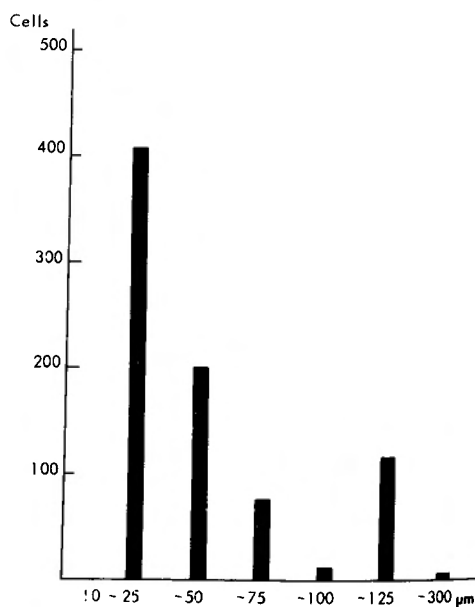


Fig. 1.

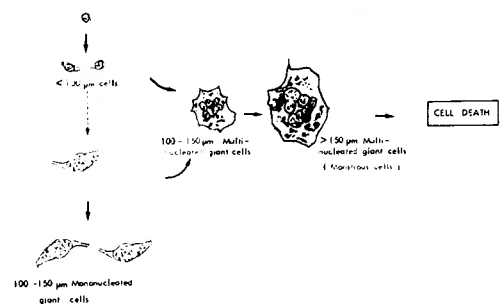
**Table 1.** Incidence of Three Types of Giant Cells in GBN-6/1

Passage	Mononucleated giant cell (100-150 $\mu$ M)	Multinucleated giant cell (100-150 $\mu$ m)	Bizarre multinucleated giant cell (Monstrous cell) (>150 $\mu$ m)
11	2.3%	15.3%	0.8%
12	3.5%	14.5%	0.7%
13	2.9%	11.0%	0.7%
14	3.6%	16.9%	0.6%

での株の変化等の影響を受けやすいためか、培養株の特徴を示す1つの factor としては取扱われるが、その出現機序や細胞学的な特徴、あるいは、その定義に関する報告は極めて少ない。そこで、我々は、極めて高率に giant cell の出現のみをみる、ヒト glioblastoma 由来の長期継代培養株 GBN-6/1 を用いて、その cell size histogram (Fig. 1) より、胞体の大きさが 100  $\mu$ m 以上の細胞を giant cell とし、形態学的に更に、①100～150  $\mu$ m の単核巨細胞、②100～150  $\mu$ m の多核巨細胞、及び ③150  $\mu$ m 以上の Monstrous cell の3つの type に分類した。

電顕的には、100～150  $\mu$ m の巨細胞は、著明に発達した核小体をもつ表面不整な核と、organelle に乏しい胞体の特徴であるが、150  $\mu$ m 以上の Monstrous cell では、100～150  $\mu$ m の巨細胞に比して、organelle に富み、多数の lysosome が存在し、glial filament も比較的多く認められた。

こうした巨細胞の出現頻度は、単核巨細胞約3%、多核巨細胞約14%、Monstrous cell 約0.7%で、この値は継代により、ほとんど変化しない (Table 1)。また、無継代で培養液交換のみを行ない、5日ごとに巨細胞の出現頻度を比較すると、全巨細胞の割合はほとんど変化しないが、15日目を超えると、100～150  $\mu$ m の多



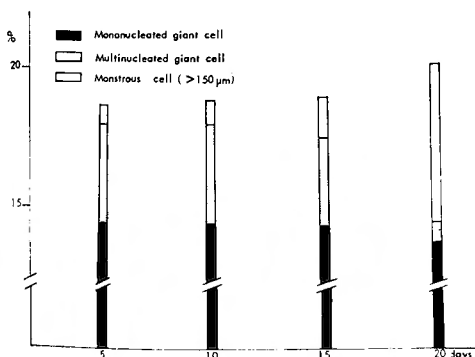
**Fig. 3.**

核巨細胞は著明にその割合を減じ、逆に、150  $\mu$ m 以上の Monstrous cell の割合が増加した (Fig. 2)。

以上のことより、単核の巨細胞は、分裂増殖する可能性のある一方、多核巨細胞はむしろ3腫瘍の性質を失った細胞で、分裂増殖能力は弱く、単核の細胞よりつくられ、その成長は胞体を増加させる方向に進むことが推察された (Fig. 3)。

## 19) 髄膜腫、神経鞘腫におけるエストロゲン・レセプターの検索

京都府立医科大学 脳神経外科教室  
藤本 正人, 吉野 英二  
平川 公義  
同 産婦人科学教室  
玉舎 輝彦



**Fig. 2.**

〈目的〉 脳腫瘍のホルモン依存性については髄膜腫、神経鞘腫が女性に発生頻度が高いこと、妊娠、出産により症状が消長することより想像されている。そこで我々は髄膜腫 (Mg)、神経鞘腫 (Nn) につきエストロゲン・レセプター (ER) を検索し、これら脳腫瘍のホルモン依存性や内分泌療法との関連性を知るための研究の第一歩にしたいと考えた。

〈対象・方法〉 内訳は Mg 15例 (男2例, 女13例),

Table 1. Estrogen receptor in meningiomas

Case	Sex	Age	Tumor location	Menopause	Bm (Kd)
1. A.T.	F	23	lateral ventricle	pre.	18.1(2.8)
2. D.Y.	F	24	tuberculum sellae	pre.	n.d.
3. Y.Y.	F	40	convexity	pre.	11.7(1.7)
4. H.T.	F	46	convexity	pre.	38.6(3.3)
5. H.I.	F	51	convexity	pre.	14.7(3.2)
6. C.H.	F	58	foramen magnum	post.	n.d.
7. F.W.	F	58	parasagittal	post.	n.d.
8. K.G.	F	59	tuberculum sellae	post.	n.d.
9. T.H.	F	62	sphenoid ridge	post.	17.0(5.3)
10. M.S.	F	69	falx	post.	28.6(8.5)
11. T.N.	F	70	sphenoid ridge	post.	n.d.
12. K.T.	F	71	convexity	post.	n.d.
13. E.O.	F	74	falx	post.	n.d.
14. M.Y.	M	44	convexity	/	n.d.
15. S.Y.	M	67	parasagittal	/	n.d.

Bm: maximal binding sites (fmol/mg cytosol protein)  
Kd: dissociation constant ( $\times 10^{-10}$ M)  
n.d.: not detectable

Nn 5 例 (男 3 例, 女 2 例) である。測定方法は、摘出腫瘍をホモゲナイズし、その上清 248,800×g 上清を cytosol とした。cytosol と <sup>3</sup>H-estradiol および、それらに非放射性 estradiol を加えたものを 4℃ で 120 分 incubate し、遊離形スラロイドを charcoal にて吸着

後、charcoal 法にて結合量を求め Scatchard plot を作製し、最大結合部位数 (Bm: fmol/mg cytosol protein)、解離定数 (Kd:  $\times 10^{-10}$ M) を検討した。  
〈結果〉 Mg における ER は、女性においては閉経前で 4/5 (80%) に陽性で Bm = 20.8 ± 12.2, Kd = 2.8 ±

Table 2. Estrogen receptor in neurinomas

Case	Sex	Age	Tumor location	Menopause	Bm (Kd)
1. M.T.	F	48	9th cranial nerve	post.	n.d.
2. A.T.	F	68	8th cranial nerve	post.	n.d.
3. T.O.	M	44	5th cranial nerve	/	n.d.
4. N.M.	M	44	8th cranial nerve	/	n.d.
5. K.S.	M	72	8th cranial nerve	/	25.0(2.3)

Abbreviations are the same as those described for table 1.

Table 3. Summary of the estrogen receptor detective rate and the average value of Bm or Kd in the human meningiomas.

	Detective rate	Bm (mean ± SD)	Kd (mean ± SD)
Premenopausal female	4/5(80%)	20.8 ± 12.2	2.8 ± 0.7
Postmenopausal female	2/8(25%)	22.8	6.9
Female (total)	6/13(46%)	21.5 ± 10.2	4.1 ± 2.4
Male	0/2(0%)	n.d.	n.d.

Abbreviations are the same as those described for Table 1

0.7, 閉経後は 2/8 (25%) に陽性で  $B_m=22.8$ ,  $K_d=6.9$  であった. 男性例には ER を検出できなかった. Nn は男性 1 例のみに  $B_m=25.0$ ,  $K_d=2.3$  を検出した (Table 1, 2, 3).

〈結語〉 髄膜腫, 神経鞘腫の一部には ER が存在することよりエストロゲンに対して感受性があるものと推測される.

## 20) 脳腫瘍の局所グルコース利用率の検討

大阪大学 脳神経外科

山田 和雄, 生塩 之敬  
早川 徹, 加藤 天美  
山田 謹子, 最上平太郎

〔目的〕 3つの脳腫瘍モデルを用い, 腫瘍内グルコース利用率を  $^{14}\text{C}$ -deoxyglucose autoradiograph 法により測定し, 腫瘍の違いによるグルコース利用率の差を検討した.

〔方法〕 脳腫瘍モデルは, (1)ENU 誘発ラットグリオーマ, (2)Walker 256 腫瘍の脳内移植モデル, (3)Walker 256 腫瘍の大槽内移植による meningeal carcinomatosis モデルの 3つを用いた. ラットは  $^{14}\text{C}$ -deoxyglucose

静注後 45 分で脳を取り出し autoradiograph を作製した. 局所グルコース利用率は Sokoloff らの公式を変形した相対的グルコース利用率 (Blasberg ら) により求めた. またこれら脳腫瘍モデルの腫瘍内局所血流量を  $^{14}\text{C}$ -antipyrine および  $^{14}\text{C}$ -iodoantipyrine autoradiograph 法により求めた.

〔結果〕 3つの腫瘍モデルの腫瘍内局所血流量と相対的グルコース利用率の平均値を Table に示す. ENU 誘発グリオーマではグルコース利用率, 局所血流量ともに正常脳皮質よりも低値を示した. これに対し Walker 256 腫瘍の脳内移植モデルでは, 腫瘍内グルコース利用率は正常脳皮質の約 2 倍の高値を示し, 腫瘍内血流量は正常脳皮質と同程度であることから, 血流と代謝の間に解離現象が認められた.

meningeal carcinomatosis のモデルにおいても同様な血流とグルコース利用率の不均衡が認められた. 腫瘍周囲の浮腫脳では, ENU 誘発グリオーマ, Walker 256 腫瘍脳内移植モデルとも, 局所グルコース利用率は正常脳と比べて有意に低い値を示した.

〔結論〕 ENU 誘発グリオーマのグルコース利用率は Walker 256 腫瘍のそれよりも有意に低く, これは 2つの腫瘍の代謝率の差によるものと考えられる.

**Table.** Mean values of local blood flow and relative glucose utilization in the rat brain tumor model.

Tumor	Blood flow (ml/min/100 g)	Relative glucose utilization ( $\mu$ moles/min/100 g)
ethylnitrosourea-induced glioma	57	22
implanted Walker 256 tumor	75	90
meningeal Walker 256 tumor	86	51
normal cortex (conscious rat)	90	44
normal cortex (anesthetized rat)	81	29

## 21) 転移性脳腫瘍の化学療法

### 一薬剤の治療効果と腫瘍内血管透過性の関係について一

大阪厚生年金病院 脳神経外科

長谷川 洋, 尾藤 昭二

大阪大学 脳神経外科

山田 和雄, 生塩 之敬  
早川 徹

〔目的〕 転移性脳腫瘍の化学療法に関する研究は少なく, そのため抗癌剤の選択やその治療効果について多

くの未解決の問題が残されている. そこで我々は, 血行転移性脳腫瘍モデルを作成し, 脂溶性および水溶性抗癌剤にて治療実験を行った. さらに  $^{14}\text{C}$ -alpha-amino isobutylic acid autoradiography によりこの腫瘍内外の血管透過性を調べ, 薬剤の治療効果と対比検討した.

〔方法〕 転移性脳腫瘍モデルは Walker 256 癌細胞を雌 Wistar ラットの頸動脈内に注入し, 14日後水溶性剤の cyclophosphamide にて脳外に発生した腫瘍を治療することにより作成した. 治療実験に用いた抗癌剤の投与量はこの動物に対する  $\text{LD}_{50}$  の 75%とその半量



Table Chemotherapy of metastatic brain tumor in rats

Drugs	Dose (mg/kg)	Median survival after control xon test (T/C) <sup>a</sup>	% of p(Wilcotime (day)	Survivors for 60+ days after inoculation	
ACNU	10 <sup>b</sup>	8.5/8.5	100	N.S.	0/10
	30 <sup>b</sup>	21.5/8.5	253	0.01	1/10
CCNU	20 <sup>b</sup>	19.0/8.0	238	0.01	0/10
	40 <sup>b</sup>	21.5/8.0	269	0.01	1/10
	60 <sup>b</sup>	20.0/7.0	286	0.01	3/10
Methyl-CCNU	20 <sup>b</sup>	18.0/7.5	240	0.01	1/10
	40 <sup>b</sup>	23.5/7.5	313	0.01	3/10
Cyclophosphamide	60 <sup>b</sup>	24.5/8.0	306	0.01	1/10
	90 <sup>b</sup>	17.5/8.0	219	0.01	0/10
Methotrexate	50 <sup>b</sup>	12.0/8.0	150	0.05	0/10
	100 <sup>b</sup>	14.0/8.0	175	0.02	1/10
Procarbazine	250 <sup>b</sup>	9.0/8.0	113	N.S.	0/10
	500 <sup>b</sup>	8.0/8.0	100	N.S.	0/10
Dexamethasone	10 <sup>c</sup>	6.0/7.0	86	N.S.	0/10
	10 <sup>d</sup>	9.0/7.0	129	N.S.	0/10

a: T; median day of death, treated group; C, median day of death, control group  
b: Tre atment for 1 dose i.v.  
c: Treatment i.m. twice daily for 3 doses.  
d: Treatment i.m. twice daily for 10 doses.  
N.S., not significant.

とし、あらかじめ皮下移植腫瘍を用いて使用した薬剤に対する感受性を調べた。治療実験は腫瘍移植後28日目に症状を有する動物のみを集めて行った。治療効果は延命率によって判定した。

Autoradiography は症状を呈した動物に <sup>14</sup>C-alpha-amio isobutylic acid を静注後10分で脳を取り出し作成し、これを densitometer にて測定し、腫瘍内外の血管透過性(ki)を算出した。

〔結果〕 治療実験の結果は表に示した。水溶性剤である cyclophosphamide は脂溶性剤と同程度の延命効果を示し、methotrexate も皮下腫瘍に相当する効果を示した。Autoradiography においては、十分に発育した大きな腫瘍内では、血管透過性は著明に亢進( $K_i=0.18/\text{min}$ )していた(Fig. 1)。しかし腫瘍の浸潤部では透過性は著明でなく ( $K_i=0.035/\text{min}$ ) また小さな腫瘍内では正常脳の透過性に近かった ( $K_i=0.0076/\text{min}$ ) (Fig. 2)。

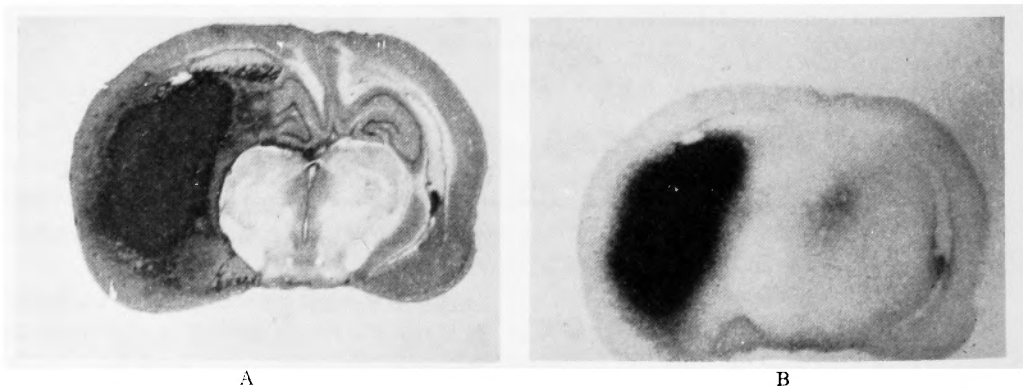
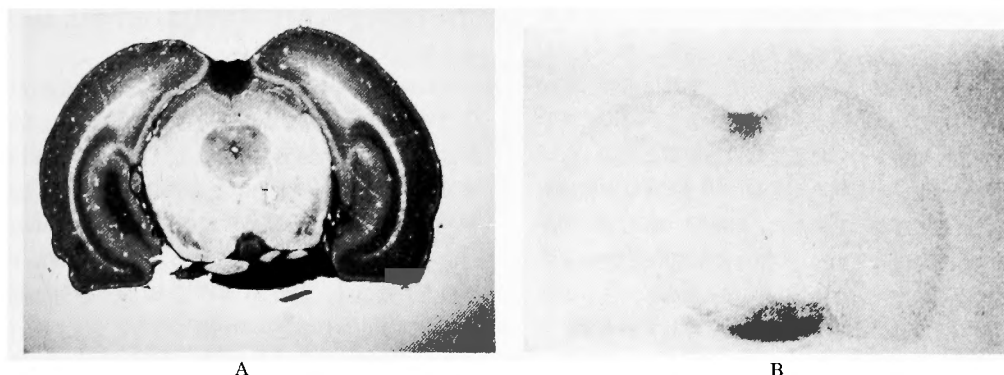


Fig. 1. Autoradiographic (A) and histological picture (B) of a large metastatic tumor. The tumor shows diffuse high capillary permeability.



**Fig. 2.** Autoradiographic (A) and histological picture (B) of metastatic tumors. A small and medium size metastatic tumors show almost no capillary permeability whereas meningeal metastatic lesions show high capillary permeability.

〔結論〕 以上の結果より、転移性脳腫瘍の化学療法において、発育した腫瘍の治療には水溶性、脂溶性にかかわらず原腫瘍に最も感受性のある抗癌剤を選択すべきであるが、正常脳への浸潤部や転移初期への腫瘍内では血脳関門を無視しえず、脂溶性剤を加えて治療するのがよいと考える。

## 22) Nitrosourea 系制癌剤の実験および人脳腫瘍内分布について

大阪大学 脳神経外科

有田 憲生, 山田 和雄  
生塩 之敬, 早川 徹  
加藤 天美, 最上平太郎

Montreal Neurological Institute, Canada  
Y. L. Yamamoto,  
M. Diksic, W. Feindel

Nitrosourea 系制癌剤の pharmacokinetics をさらに解明する目的で、実験脳腫瘍および人脳腫瘍内分布を標識薬剤を用いて検討した。

〔方法〕 (1) ENU 誘発 glioma をもつラットで、 $^{14}\text{C}$ -ACNU の脳および腫瘍内分布を autoradiography 法で観察した。 (2) Medical cyclotron を用い製造した陽電子放出核種  $^{13}\text{N}$  で標識した  $^{13}\text{N}$ -BCNU の脳および腫瘍内分布を、A.A.ascites tumor 脳内移植モデルにおいて、radioassay により測定した。 (3) PET scan (Positron) を用い、 $^{13}\text{N}$ -BCNU の分布を glioblastoma 患者例で経時的に観察した。

〔結果〕 (1) ENU 誘発 glioma では、腫瘍内の  $^{14}\text{C}$ -ACNU の分布は不均一で、投与後早期には局所血流

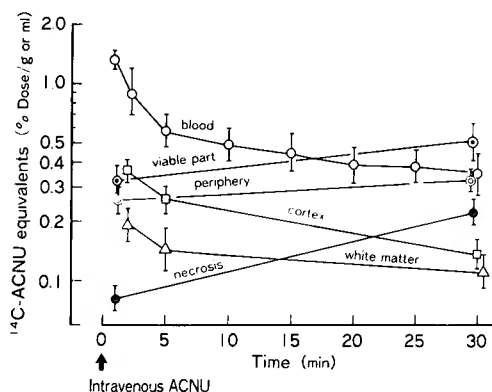


図 1

量の高い部分で分布も高いが、血流の少ない壊死部では低く、正常 cortex と比較すると同等かそれ以下で、一方投与後30分では腫瘍内分布は脳組織より高くな

## Tissue Concentration Ratio of $^{13}\text{N}$ -BCNU after Intravenous Injection

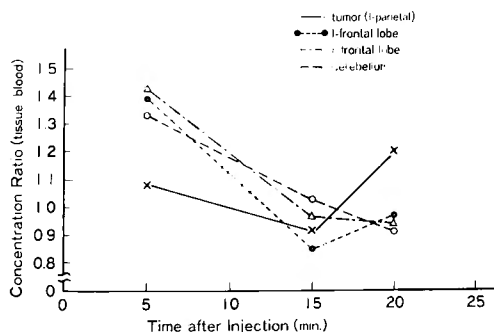


図 2

り、腫瘍内にとどまる傾向があった。（図1）(2) A.A. ascites tumor 脳内移植モデルは、血中  $^{13}\text{N}$ -BCNU の biological half life は約18分で、急速に消失していく。脳組織濃度も時間とともに低下していくのに反し、腫瘍では投与後5分では濃度比は脳組織より低く、20分では逆に上昇する傾向があり、 $^{13}\text{N}$ -BCNU が腫瘍内にとどまることが示唆された。（図2）(3) 人 glioblastoma 例での PET 像では、投与後早期では cortex および腫瘍辺縁部などで radioactivity が高く、ラット実験脳腫瘍と同様に、局所血流量に依存して分布することが示された。

〈結論〉 Nitrosourea 系制癌剤は、はじめ局所血流量に依存して脳内に分布し、その後腫瘍内にとどまる傾向のあることが示唆された。

23) 同調化化学療法の実験的研究

大阪府立成人病センター 脳神経外科  
新垣 安男  
大阪大学 脳神経外科  
生塩 之敬, 早川 徹  
最上平太郎

脳腫瘍の cell Kinetics の研究が進むに従い、その知見を化学療法に応用する試みがなされている。高倉らは ACNU, Vincristine, VM-26 などが腫瘍細胞を放射線に対し感受性の高い  $G_2\text{M}$  期に集積する作用の強いことを見出し、これらの薬剤と放射線の併用を検討

治療群の median survival time は13日, 15日, 14日とほとんど差は認められなかった (Fig. 1).

これに対し BLM+VM-26 併用治療群のそれは18日であり、対照群, および各単治療群と比較して生存日数は38%, 20%, 28%延長した。この差は統計学的に有意であった。脳腫瘍動物の体重を経時的に測定した結果, 各治療群間に差は認められず, VM-26 と BLM の併用による副作用増強のないことが示唆された (Fig. 2).

以上の結果は、先に ACNW と BLM の併用で示唆された同調化化学療法の有用性をさらに支持するものと考ええる。

24) 担腫瘍状態における T 細胞 subpopulation の動態  
—Lyt 抗原系による解析—

京都大学 脳神経外科  
山崎 俊樹, 山下 純宏  
半田 肇  
京都大学 ウイルス研究所  
難波雄二郎, 花岡 正男

〔目的〕 脳腫瘍の免疫応答を解明する第1段階として担腫瘍状態における T 細胞亜群 (subpopulation) の機能的動態と腫瘍増殖におよぼす胸腺摘出 (adult thymectomy, ATX) の影響を検索する。

〔方法〕 C57BL/6 マウスの可移植性神経膠芽腫株である 203-glioma を成熟マウス正常群および ATX 群

**Table 1.** THE EFFECT OF TREATMENT WITH ANTI-Ly SERA ON SYNGENEIC CYTOTOXIC T CELLS IN TUMOR BEARING MICE:  
(NORMAL GROUP)

TREATMENT WITH ANTISERA	REMAINING T CELL SUBPOPULATIONS	FINAL COUNT (x10 <sup>5</sup> /Xl)	Tc ACTIVITY* (%)
(a) NONE	ALL T CELLS	7.6	52.8**
(b) ANTI-Lyt-1	Lyt-2, 3 <sup>+</sup> CELLS	3.2	22.2**
(c) ANTI-Lyt-2	Lyt-1 <sup>+</sup> CELLS	2.9	8.3
(d) ANTI-Lyt-1 + ANTI-Lyt-2	NONE	1.3	2.8
(e) COMPLEMENT	ALL T CELLS	7.2	41.7**
Lyt-PHENOTYPE (%)			
T CELLS (%):			
	Lyt-1 <sup>+</sup>	25.4	
	82.9	Lyt-2, 3 <sup>+</sup>	28.6
		Lyt-1, 2, 3 <sup>+</sup>	46.0

\* Tc ACTIVITY IS RESPECTIVELY COMPARED TO SPONTANEOUS CYTOTOXICITY BY STUDENT'S t-TEST

\*\* BALUES ARE STATISTICALLY SIGNIFICANT (p<0.01)

\*\*\* VALUE IS STATISTICALLY SIGNIFICANT (p<0.05)

に反して長寿命であった。一方、抑制性 (suppressor) T 細胞も ATX に感受性を有した短命な細胞であり、killer T 細胞の増殖分化を制御している事を示唆する

結果が得られた。考察：腫瘍免疫における細胞性免疫に関与する T 細胞亜群の細胞間相互作用 (免疫制御機構) は極めて複雑であり未だ充分に明らかにされてい

**Table 2.** EFFECTS OF TREATMENT WITH ANTI-Ly SERA ON SYNGENEIC CYTOTOXIC T CELLS IN TUMOR-BEARING MICE INOCULATED 3 WEEKS AFTER ADULT THYMECTOMY AND SHAMTHYMECTOMY

TREATMENT WITH ANTISERA	REMAINING T CELL SUBPOPULATIONS	ATx: -3 W GROUP		STx: -3 W GROUP	
		FINAL COUNT (x 10 <sup>5</sup> /Xl)	Tc ACTIVITY* (%)	FINAL COUNT (x 10 <sup>5</sup> /Xl)	Tc ACTIVITY* (%)
(a) NONE	ALL T CELLS	8.0	62.0**	7.8	45.8**
(b) ANTI-Lyt-1	Lyt-2, 3 <sup>+</sup> CELLS	4.6	56.0**	3.5	33.9***
(c) ANTI-Lyt-2	Lyt-1 <sup>+</sup> CELLS	4.4	24.0	3.7	15.3
(d) ANTI-Lyt-1 + ANTI-Lyt-2	NONE	1.7	18.0	1.1	6.8
(e) COMPLEMENT	ALL T CELLS	7.6	60.0**	7.3	42.4**
T CELLS (%)			78.8		85.9
Lyt-PHENOTYPE (%)					
	Lyt-1 <sup>+</sup>		42.9		38.8
	Lyt-2, 3 <sup>+</sup>		46.0		35.8
	Lyt-1, 2, 3 <sup>+</sup>		11.1		25.4

\* Tc ACTIVITY IS RESPECTIVELY COMPARED TO SPONTANEOUS CYTOTOXICITY BY STUDENT'S t-TEST

\*\* VALUES ARE STATEISTICALLY SIGNIFICANT (p 0.01)

\*\*\* VALUE IS STATISTICALLY SIGNIFICANT (p 0.05)

**Table 3.** EFFECTS OF TREATMENT WITH ANTI-Ly SERA ON SYNGENEIC CYTOTOXIC T CELLS IN TUMOR-BEARING MICE INOCULATED 10 WEEKS AFTER ADULT THYMECTOMY AND SHAM-THYMECTOMY

TREATMENT WITH ANTISERA	REMAINING T CELL SUBPOPULATIONS	ATx: -10 W GROUP		STx: -10 W GROUP	
		FINAL COUNT (x 10 <sup>5</sup> /ml)	Tc ACTIVITY* (%)	FINAL COUNT (x 10 <sup>5</sup> /ml)	Tc ACTIVITY* (%)
(a) NONE	ALL T CELLS	7.9	22.6***	8.3	50.0**
(b) ANTI-Lyt-1	Lyt-2, 3+ CELLS	5.2	20.8***	3.4	29.2***
(c) ANTI-Lyt-2	Lyt-1+ CELLS	3.5	9.4	3.3	12.5
(d) ANTI-Lyt-1 + ANTI-Lyt-2	NONE	1.2	7.5	1.1	8.3
(e) COMPLEMENT	ALL T CELLS	7.8	24.5***	8.0	45.8**
	T CELLS (%)		84.8		86.7
	Lyt-PHENOTYPE (%)				
	Lyt-1+		34.3		30.6
	Lyt-2, 3+		59.7		31.9
	Lyt-1, 2, 3+		6.0		37.5

\* Tc ACTIVITY IS RESPECTIVELY COMPARED TO SPONTANEOUS CYTOTOXICITY BY STUDENT'S t-TEST  
\*\* VALUES ARE STATISTICALLY SIGNIFECANT (p 0.01)  
\*\*\* VALUE IS STATISTICALLY SIGNIFICANT (p 0.05)

るとはいえない。今回も Lyt 抗原系による解析により  
拒腫瘍状態における T 細胞亜群の機能的動態の一部が  
解明されたにすぎないが、Lyt 抗原は単に細胞表面マ  
ーカーであるばかりでなく T 細胞の分化、成熟に関し

ても不可欠であることを考慮すると、Lyt 抗原系によ  
る検索方法は脳腫瘍免疫の特殊性を探る上で優れた手  
段であると考えられる。